

Bruk av MR i diagnostikk av multipel sklerose

Sammendrag

Bakgrunn. Magnetisk resonanstomografi (MR) er den beste metode for evaluering av lesjoner i hvit substans i sentralnervesystemet. MR er nå inkludert i diagnosekriteriene for multipel sklerose, og benyttes for å evaluere disseminasjon av lesjoner både med hensyn til tid og lokalisasjon.

Metode. En gruppe norske nevrologer har gjennomgått litteraturen for å utarbeide en anbefaling om MR-diagnostikk ved mistenkt multipel sklerose.

Resultat. Gruppen gir her sin anbefaling av sekvensvalg og bedømmelse av MR-undersøkelser ved den aktuelle problemstillingen. Basissekvenser omfatter aksial T2, koronal og sagittal «fluid attenuated inversion recovery» (FLAIR) og aksial T1-vekting før og etter intravenøs gadoliniumkontrast. Analyseresultatene bør presenteres i et rapportskjema som samsvarer med diagnosekriteriene for multipel sklerose, for derved å forenkle tolkingen av bildene og sikre en korrekt tilbakemelding til klinikerne. Målsettingen vil være å standardisere den diagnostiske prosess ved multipel sklerose, og slik bidra til innrapportering til det nasjonale multipel sklerose-registeret i Norge.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

> Se også side 1316

Søren Jacob Bakke

soren.jacob.bakke@rikshospitalet.no
Rikshospitalet
0027 Oslo

Finn Lilleås

Diakonhjemmets sykehus

Alf Inge Smievoll

Haukeland Universitetssykehus

Gunnar Myhr

St.Olavs Hospital

Per Hjalmar Nakstad

Ullevål universitetssykehus

Radoslav Bajic

Universitetssykehuset Nord-Norge

Arne Larmo

Majorstuen Røntgeninstitutt
Oslo

Nevroradiologisk arbeidsgruppe
Nasjonalt kompetansesenter for multipel sklerose
Nevrologisk avdeling
Haukeland Universitetssykehus

Multipel sklerose er en inflammatorisk demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet. Predileksjonssteder er hvit substans omkring hjerneventriklene og dyp hvit substans i hemisfærene (centrum semiovale), hjernestamme, cerebellum, cervikalmedulla og synsbanene. Sykdommen debuterer vanligvis med en klinisk monosymptomatisk presentasjon etterfulgt av et karakteristisk forløp med multifokalt, residiverende preg. Hos 10–15 % av pasientene er forløpet progredierende fra starten.

Midgard og medarbeidere (1) har påpekt behovet for en tidligere og mer presis fastsettelse av diagnose for å kunne overveie medikamentell behandling på et tidligere tidspunkt. Dette var også intensjonene da The International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis 2000 (2) inkluderte magnetisk resonanstomografi (MR) i den parakliniske diagnostikk av multipel sklerose. Tabellarisk har Midgard og medarbeidere (1) vist hvor MR kan komme til hjelp for å vise disseminasjon av lesjoner i lokalisasjon og tid.

Radiologiske undersøkelser inngikk ikke i de tidligere diagnosekriteriene (3), da computertomografi (CT) selv med bruk av jodkontrastmiddel ikke var sensitiv nok. MR er den mest sensitive metode vi kjenner for å påvise forandringer i hvit substans, og høy-signalforandringer er et hyppig funn ved T2-vektede undersøkelser. Spesifisiteten av slike lesjoner er imidlertid usikker. De kan sees

ved demyelinisering, men også ved hypertensjon, iskemi eller som ledd i normal aldring. Diagnostikk av multipel sklerose forblir derfor *klinisk*, med objektive kliniske funn som bekrefter sykdomsprosessen med disseminasjon i både lokalisasjon og tid, og der man kan utelukke andre mulige forklaringer på pasientens symptomer. Fordi kliniske funn alene ikke alltid kan påvise disseminasjon i rom og tid, er MR blitt integrert i den parakliniske diagnostikk til støtte for de kliniske og laboratoriemessige funn.

Det er viktig at nevrologer og nevrologer som arbeider med denne pasientgruppen, benytter felles metoder og enhetlig evaluering. Formålet er å stille en korrekt diagnose, slik at vi ikke påfører falskt positive diagnoser, men heller ikke overser noen tilfeller, spesielt nå som tidlig behandling ofte er viktig.

MR-undersøkelser utføres i Norge både i sykehus og ved private institutter, og vi ønsker en praksis som gjør at vi unngår dobbeltundersøkelser. Derfor har vi forsøkt å finne en felles plattform.

Sekvensvalg

MR viser lesjoner i hvit substans med hjelp av forskjellige metoder og sekvenser. Sekvenser med T1-vekting viser lesjonene som lavtsignalgivende, mens T2 viser høyt signal i en demyeliniserende lesjon. Utvidede perivaskulære væskerom som inneholder cerebrospinalvæske (4–6), kan være vanskelige å skille fra demyeliniserende lesjoner på grunnlag av T1- og T2-vekting alene. FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery)-sekvens vil «nulle ut» væskesignalet fra cerebrospinalvæsken og dermed skille mellom demyelinisering og perivaskulære væskerom. Med støtte i internasjonal litteratur (5–9) foreslår vi å legge enkle basissekvenser til grunn for diagnostikken, og å stille den enkelte radiolog



Fakta

- MR-undersøkelse inngår nå i de diagnostiske kriterier for multipel sklerose
- Alle MR-undersøkelser med denne problemstillingen bør følge en felles prosedyre
- Et standardisert skjema for rapportering av MR-funn kan lette oppfølgingen av pasienter med mistenkt multipel sklerose

Tabell 1 Anbefaling av MR-sekvenser ved primærdiagnostikk av multipel sklerose

	Sekvenser	Snittykkelse (mm)	Snittavstand (mm)
Cerebrum	Aksial T2 Koronal FLAIR ¹ Sagittal FLAIR ¹ Aksial T1 uten og med gadoliniumkontrast	≤ 5	1
Orbita (ved optikusnevritt)	Koronal T1 med fettsuppresjon (etter gadoliniumkontrast)	≤ 3	0,3
Medulla	Sagittal T1 (etter gadoliniumkontrast) Sagittal T2	≤ 3	0,3

¹ Fluid attenuated inversion recovery

fritt til å velge mer kompliserte tilleggs-sekvenser. Da forhold ved bildeopptaket vil variere noe mellom forskjellige typer maskiner, har vi valgt å følge forslag fra Yousry og medarbeidere (5), Fazekas og medarbeidere (7), Bastianello og medarbeidere (6) uten å gå i detaljer om sekvenser, ekkotider osv.

Vår anbefaling av sekvenser ved problemstillingen primærdiagnostikk ved mistenkt multipel sklerose fremgår av tabell 1 (4–9).

Det bør utføres undersøkelse både av cerebrum og cervikalmedulla. Sagittale sekvenser av cervikalmedulla når ofte ned til Th4–Th5. Det er derfor bare unntaksvis nødvendig med tilleggsserie som inkluderer conus. Vi har forutsatt at man benytter normal dosering av gadolinium (Gd)-kontrast, 0,1 mmol per kg kroppsvekt svarende til 0,2 ml per kg kroppsvekt av en injeksjonsvæske med konsentrasjon 469 mg/ml.

De anbefalte sekvensvalgene vil måtte vurderes i forhold til utviklingen av MR-teknologien, og gjelder primærdiagnostikk. Legemiddelindustri og forskning må gjerne velge egne protokoller, men vi vil oppfordre til at de beskrevne basissekvensene inngår. Volumopptak og volummålinger benyttes foreløpig bare i forskningssammenheng. Det samme gjelder bruk av diffusjonsundersøkelser (10), «magnetization transfer»-teknikk (11) og «diffusion tensor imaging» (12), teknikker som alle er under utvikling.

Tolking av funn

I 1988 publiserte Fazekas og medarbeidere (7) og Paty og medarbeidere (8) forslag til MR-kriterier for multipel sklerose. Disse kriteriene hadde høy sensitivitet, men relativt lav spesifisitet. Barkhof og medarbeideres publisering fra 1997 (9), som tar med påvisning av skade av blod-hjerne-barriere (opp-ladning etter injeksjon av kontrastmiddel), antall og lokalisasjon av lesjonene (periventrikulært, jukstakortikalt, infratentorialt) gav større spesifisitet. Det internasjonale ekspertpanelet for diagnostikk av multipel sklerose (2) har, med støtte i kliniske studier (13–15) fastsatt kriterier for en positiv MR ved multipel sklerose (tab 2). Kriteriene er valgt for å gi en god sensitivitet kombinert med en

høyest mulig spesifisitet. Ekspertpanelet (2) har ikke lagt vekt på enkelte karakteristika som vi er vant til å støtte vår diagnose på, f.eks. størrelse og form av lesjonene eller affeksjon av corpus callosum.

Ekspertpanelet (2) setter 3 mm som minste grense for en lesjon. Varigheten av et enkelt klinisk attack er satt til minimum 24 timer. Ett attack omfatter en varighet på 30 dager før man klinisk kan diagnostisere et nytt. MR har sin styrke i diagnostikken av multipel sklerose ved at man med denne metoden kan påvise disseminasjon i lokalisasjon og tid, slik det fremgår av tabell 2. Fortsatt er de aktuelle MR-kriteriene basert på et svakt datagrunnlag, og nye studier er derfor nødvendige.

Det er viktig å følge kriteriene nøye. Eksempelvis vil disse innebære at en ny MR må gjøres tre måneder etter første undersøkelse dersom man skal kunne påvise tidsmessig atskilte episoder (attacker) ved hjelp av denne metoden. Hvis oppfølgingsundersøkelsen ikke viser en kontrastoppladende lesjon, kreves en ny MR etter ytterligere tre

Tabell 2 MR kriterier for diagnose av multipel sklerose – etter McDonald og medarbeidere (2)

Hva er en positiv MR?

Tre av fire av følgende funn

- En gadoliniumoppladende lesjon eller
- Ni T2- høysignallesjoner
- En eller flere infratentoriale lesjoner
- En eller flere jukstakortikale lesjoner
- Tre eller flere periventrikulære lesjoner

Hva er MR- kriterier for disseminasjon i tid?

- En gadoliniumoppladende lesjon påvist i undersøkelse minst tre måneder etter klinisk attack på et annet sted enn attacket eller
- Ved fravær av gadoliniumoppladende lesjoner ved tremånedersundersøkelsen, må ny undersøkelse etter ytterligere tre måneder påvise en gadoliniumoppladende lesjon eller en ny T2-lesjon

NB! En medullalesjon kan erstatte en lesjon i hjernen

måneder for å påvise minst én ny lesjon. På dette tidspunkt vil det imidlertid være nok at det er kommet én T2-høysignallesjon eller én T1-lesjon med kontrastoppladning.

T2-høysignalføringer reflekterer i hovedsak sykdommens varighet, kontrastoppladning gir informasjon om sykdommens aktivitet, mens lavsignalgivende T1-lesjoner indikerer aksonal skade med gliose og gir dermed indirekte informasjon om sykdommens alvorlighetsgrad.

Bildebeskrivelse og rapportering

Undersøkelserapportering skjer i dag som en ordinær radiologisk beskrivelse. For å kunne besvare best mulig i henhold til diagnosekriteriene (tab 2) og komme til en radiologisk konklusjon, har vi utarbeidet et rapportskjema (e-fig 1) som kan følge pasientene. Dette kan eventuelt legges inn i sykehusets/instituttets røntgeninformasjonssystem. Vi mener dette vil gjøre det lettere å vurdere MR-funn i henhold til de diagnostiske kriteriene. Skjemaet gir plass for en konklusjon i forhold til disse samt mulighet til å anbefale tid for eventuell kontrollundersøkelse. Det vil også kunne tjene som en del av grunnlaget for registrering av pasienter i det nasjonale multipel sklerose-registeret i Norge. Skjemaet kan danne grunnlag for rapportering og forskning. Den radiologiske beskrivelsen kan gjøres på vanlig måte eller utformes som en del av rapportskjemaet dersom radiologen finner dette riktig.

Diskusjon

Hvilke pasienter skal undersøkes med denne protokollen? I utgangspunktet bør dette bare være pasienter henvist fra nevrolog med klinisk mistanke om multipel sklerose, og man har utelukket andre mulige diagnoser. I Norge vil dette utgjøre 500–1 000 MR-undersøkelser per år. Hvis multipel sklerose ikke påvises i løpet av to MR-undersøkelser med tre måneder imellom, skal man avvente nytt klinisk attack. Rapporteringsskjemaet skal da følge det ordinære MR-svaret, og pasienten vil kunne inngå i en ventekategori. MR-undersøkelse ved kjent multipel sklerose synes ikke indisert dersom det ikke er ledd i behandlings- eller forskningsprotokoller.

Det er viktig å huske på det store antall differensialdiagnoser som foreligger ved signalendringer i hvit substans, for eksempel vaskulære eller aldersbetingede lesjoner, encefalitt, akutt disseminert encefalomyelitt og nevroborreliose. Det er radiologens oppgave å gjøre klinikerne oppmerksom på differensialdiagnoser der funnene gir rom for tvil.

Vurderingen av størrelsen på en patologisk lesjon er omdiskutert og vanskelig. Vi har gjerne ansett 5 mm som grense for patologisk høysignallesjon, men det internasjonale ekspertpanelet har fastslått at dette skal være 3 mm, og vi må forholde oss til dette. FLAIR (fluid attenuated inversion recovery)-sekvensen vil bidra til å forhindre at perivaskulære væskerom blir feiltolket som lesjon i hvit substans, og er den beste se-

kvensen for å vise lesjoner intrakranielt (6). FLAIR-sekvensen er imidlertid ikke egnet intraspinalt (16).

Bruk av kontrast kan synes unødvendig der vi ikke ser lesjoner ved T2- eller FLAIR-sekvenser, men utgjør et viktig element som sammenlikningsgrunnlag ved oppfølgingsundersøkelser. Det har vært vist at særlig jukstakortikale lesjoner kan oversees på T2- og FLAIR-sekvenser. Etter injeksjon av kontrastmiddel har man imidlertid kunnet finne lesjoner som først ved regranskning er blitt gjenfunnet på opptak gjort uten kontrast.

Konklusjon

Norske nevreradiologer har samlet seg om en felles undersøkelsesplattform for pasienter med mistenkt multipel sklerose. Formålet er bedret og enhetlig diagnostikk og bidrag til oppbygging av multipel sklerose-registeret i Norge. Vårt håp er at tidlig diagnostikk vil gi grunnlag for systematisk og bedret oppfølging av disse pasientene.

e-fig 1 finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

1. Midgard R, Beiske AG, Celius EG, Jensen D, Hovdal H, Mellgren SI et al. Nye diagnostiske kriterier ved multipel sklerose. Tidsskr Nor Legeforen 2003; 123: 1345–8.
2. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H-P, Lublin FD et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. Ann Neurol 2001; 50: 121–7.
3. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol 1983; 13: 227–31.
4. Ogawa T, Okudera T, Fukasawa H, Hashimoto M, Inugami A, Fujita H et al. Unusual widening of Virchow-Robin spaces: MR appearance. Am J Neuroradiol 1995; 16: 1238–42.
5. Yousry TA, Filippi M, Becker C, Horsfield MA, Voltz R. Comparison of MR Pulse Sequences in the detection of multiple sclerosis lesions. Am J Neuroradiol 1997; 18: 959–63.
6. Bastianello S, Bozzao A, Paolillo A, Giugni E, Gasperini C, Koudriavtseva T et al. Fast spin-echo and fast fluidated inversion-recovery versus conventional spin-echo sequences for MR quantification of multiple sclerosis lesions. Am J Neuroradiol 1997; 18: 699–704.
7. Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R, Niederkorn K, Horne S et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. Neurology 1988; 38: 1822–5.
8. Paty DW, Oger JF, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. Neurology 1988; 38: 180–5.
9. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH et al. Comparison of MRI criteria at the first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. Brain 1997; 120: 2059–69.
13. Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, Río J, Diaz-Villoslada P, Brieva L, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. Am J Neuroradiol 2000; 21: 702–6.
15. Dalton CM, Brex PA, Miszkial KA, Hichman SJ, MacManus DG, Plant GT et al. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. Ann Neurol 2002; 52: 47–53.



NORGES LEGER

REDAKTØR ØIVIND LARSEN

Et 6-bindsværk –
Norges leger gjennom tidene

Inkludert boken

The shaping of a profession

Physicians in Norway,

Past and present

Nå selges et begrenset opplag til

kun kr 500,-

per sett, fritt tilsendt

Du kan bestille Norges Leger på
marked@legeforeningen.no eller
på faks 23 10 90 90